

КОНЦЕНТРАЦІЯ "СЕРЕДНІХ МОЛЕКУЛ" У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ СПОЛУЧЕНИЙ З ОСТЕОПОРОЗОМ, В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КОМБІНАЦІЇ ГАЛАВІТУ ТА АРТІХОЛУ

К.В. Гарник

*Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л.Шупика*

Вступ

В сучасних умовах неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) є вельми розповсюдженим захворюванням, в тому числі в осіб молодого, найбільш працездатного віку [3, 12, 20], при цьому за результатами сучасних клініко-епідеміологічних досліджень, ступінь поширеності вказаної патології у хворих з відсутністю вірусного та алкогольного ураження печінкової парехіми серед населення окремих регіонів може досягати 58% [13, 19]. НАСГ нерідко сполучається з іншою соматичною патологією, що негативно впливає на перебіг обох коморбідних хвороб [14]. Встановлено, що у жінок НАСГ дуже часто сполучається з розвитком системного остеопорозу (СОП), причому при тривалому перебізі хронічної патології печінки вираженість СОП також прогресує [17, 21, 22]. Тому можна вважати актуальним та перспективним вивчення патогенетичних особливостей цієї коморбідної патології та розробку патогенетично обґрунтованих підходів до лікування хворих з НАСГ, сполученим з СОП.

В цьому плані нашу увагу привернула можливість використання в комплексній терапії НАСГ, сполученого з СОП, сучасних препаратів: імуноактивного засобу галавіту та препарату рослинного походження з артишоку колючого артіхолу. Галавіт - це імунорегулятор з протизапальним та регенеруючим ефектом, що володіє вираженим впливом як на макрофагальну фагоцитуючу систему, так і на інші ланки імунітету: регулює синтез цитокінів макрофагами і лімфоцитами, стимулює бактерицидну активність

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

нейтрофілів, регулює проліферативну функцію Т-лімфоцитів та синтез антитіл [4, 5]. Артіхол - це вітчизняний засіб рослинного походження з артишоку колючого (*Synapsa scolymus L.*) [1]. Препарат володіє жовчогінною (холеретичною і холекінетичною), гепатопротекторною, антиоксидантною, мембраностабілізуючою і детоксикуючою діями [8]. Раніше нами вже встановлений позитивний вплив даної комбінації препаратів у хворих на НАСГ, сполучений з СОП, в тому числі на динаміку показників ліпопероксидації та активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих з даною коморбідною патологією [6, 7].

В теперішній час значна увага надається вивченню патогенетичної ролі "середніх молекул" (СМ) при різній патології печінки, зокрема НАСГ [10]. За даними проф. Л.Л. Громашевської, при патології печінки виникає клініко-біохімічний синдром "метаболічної" інтоксикації (СМІ), причому важливим біохімічним маркером цього синдрому є підвищення вмісту СМ у сироватці крові та інших біологічних рідинах [9, 10].

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалася відповідно з основним планом НДР Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика та є фрагментом теми НДР "Неалкогольний стеатогепатит: особливості патогенезу, лікування, реабілітація" (№ держреєстрації 0103U006468).

Метою нашої роботи було вивчення впливу комбінації галавіту та артіхолу на рівень СМ у сироватці крові хворих на НАСГ, сполучений з СОП.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося 125 хворих на НАСГ в яких було констатовано наявність СОП, виходячи з загальноприйнятих критеріїв [19]. Серед обстежених було 59 чоловіків та 66 жінок, у віці від 30 до 55 років. До початку проведення лікування ці хворі в більшості випадків отримували в періоді диспансерного нагляду лише загальноприйнятту терапію без використання імуноактивних препаратів протягом останніх 9 - 12 місяців. Клінічна картина захворювання була типовою та відповідала встановленим критеріям щодо даного діагнозу. Усі хворі були розподілені на дві групи - основну (65 осіб) і зіставлення (60

Актуальні проблеми екологічної та клінічної біохімії

пацієнтів), які були рандомізовані за віком, статтю, клінічним перебігом та тривалістю захворювання, вираженістю НАСГ.

В основній групі для лікування пацієнтів з діагнозом НАСГ, сполучений з СОП, додатково використовували галавіт внутрішньом'язово в дозі 100 мг на добу 1 раз в 3 дні всього 20 ін'єкцій та артіхол по 0,4 г (2 таблетки) усередину 3 рази на добу протягом 20-30 діб поспіль. Артіхол випускається ВАТ "Київський вітамінний завод", затверджений Наказом МОЗ України №758 від 16.11.06 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5383/01/01). У групі зіставлення здійснювалася лише загальноприйнята терапія гепатопротекторами (карсіл, силібор) без використання антиоксидантних та імуноτροпних препаратів. Усі обстежені хворі отримували лікування остеопорозу за допомогою ультракальцію та міокальцику по 1 мл (100 ME) 1 раз на добу протягом 10 діб поспіль.

У всіх хворих на НАСГ, сполучений з СОП також проводили біохімічне дослідження, яке включало вивчення рівня СМ [18], за якими судили про вираженість СМІ [9]. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz за допомогою одно- і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакекти ліцензійних програм Microsoft Windows^{XP} professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica) [15], враховуючи основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях [16].

Отримані результати та їх обговорення

Проведення спеціального біохімічного дослідження до початку лікування дозволило встановити, що у всіх обстежених хворих на НАСГ, сполучений з СОП, концентрація СМ в сироватці крові істотно підвищувалася. Так, вихідний рівень СМ у сироватці крові пацієнтів основної групи був вище норми в середньому в 4,4 рази ($P < 0,001$) і складав ($2,25 \pm 0,08$) г/л. У хворих групи зіставлення вихідний вміст СМ перевищував значення норми в середньому в 4,3 рази ($P < 0,001$) і дорівнював ($2,19 \pm 0,06$) г/л (табл. 1).

Рівень СМ у сироватці крові хворих на НАСГ, сполучений з СОП, до початку лікування ($M \pm m$)

Показник	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=65)	зіставлення (n=60)	
СМ, г/л	0,51±0,03	2,25±0,08***	2,21±0,06***	>0,05

Примітки: в табл. 1, 3 стовпчик P - різниця між показниками в основній групі та групі зіставлення; ймовірність різниці відносно норми * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$.

Отже, концентрація СМ у крові пацієнтів з НАСГ, сполученим з СОП, до початку лікування була суттєво вище норми, що свідчило про наявність у цих хворих чітко вираженого СМІ.

Для більш детальної характеристики був проведений індивідуальний аналіз рівня СМ у сироватці крові обстежених осіб обох груп з використанням методу градацій. При цьому було встановлено, що у переважній більшості хворих, що склали основну групу, а саме у 24 пацієнтів (52,3%), концентрація СМ була у межах (2,21-2,3) г/л, у 9 осіб (13,8%) - в межах (2, 61-2,2) г/л та у 8 обстежених (12,3%) - в межах (2,31-2,35) г/л (табл. 2).

Таблиця 2

Градації концентрації СМ у сироватці крові хворих на НАСГ, сполучений з СОП, до початку лікування (abc/%)

Градації рівня СМ у сироватці крові (г/л)	Групи обстежених хворих	
	основна (n=65)	зіставлення (n=60)
2,01 - 2,05	1/1,5	2/3,3
2,06 - 2,10	2/3,1	4/6,7
2,11 - 2,15	5/7,7	5/8,3
2,16 - 2,20	9/13,8	9/15,0
2,21 - 2,25	19/29,2	20/33,3
2,26 - 2,30	15/23,1	11/18,3
2,31 - 2,35	8/12,3	6/10,0
2,36 - 2,40	4/6,2	3/5,0
2,41 - 2,45	2/3,1	1/1,7
Норма	(0,51±0,03) г/л	

Примітка: в табл. 2, 4 у чисельнику - абсолютна кількість хворих з даною градацією СМ, у знаменнику - відносна кількість обстежених, які відносяться до даної градації (у %).

У групі зіставлення в 31 хворого (51,6%) концентрація СМ коливалася в межах градацій (2,21-2,25) г/л, у 11 пацієнтів (18,3%) - в межах (2,26-2,3) г/л, у 9 обстежених (15,0%) - в межах (2,16-2,2) г/л та в 6 хворих (10,0%) - в межах (2,31-2,35) г/л). Таким чином, отримані дані свідчать про однотиповість сформованих груп стосовно інтенсивності СМІ стосовно інтенсивності СМІ до початку проведення лікувальних заходів.

При проведенні біохімічного дослідження на момент завершення лікування було встановлено, що в основній групі хворих на НАСГ, сполучений з СОП, концентрація СМ у сироватці крові істотно знижувалася, досягаючи при цьому верхньої межі норми. Дійсно, у більшості хворих основної групи, які в комплексі лікування отримували комбінацію імуноактивного препарату галавіту та гепатозахисного фітозасобу артіхолу в ході лікування відмічена практично повна нормалізація рівня СМ у сироватці крові (середній показник склав в цей період обстеження $(0,53 \pm 0,06)$ г/л), що свідчить про практично повну ліквідацію СМІ. У пацієнтів групи зіставлення (які в комплексі лікування отримували лише загальноприйняті препарати), незважаючи на деяку позитивну динаміку, концентрація СМ залишалася у середньому в 1,9 рази більше норми ($P < 0,01$), складаючи $(0,97 \pm 0,07)$ г/л та водночас в 1,83 рази вище, ніж у осіб основної групи ($P < 0,01$) (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень СМ у крові хворих на НАСГ, сполучений з СОП, після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		р
		основна (n=65)	зіставлення (n=60)	
СМ, г/л	$0,51 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,06$	$0,97 \pm 0,07^{**}$	$P < 0,01$

Для більш детальної характеристики концентрації СМ на момент завершення лікування приводимо отримані дані із застосуванням методу градацій. З цієї таблиці видно, що у пацієнтів основної групи та групи зіставлення немає загальних градацій, усі значення даного індексу у хворих основної групи знаходяться в межах градацій (0,41-0,8) г/л, а у осіб групи зіставлення - у межах (0,81-1,3) г/л. Отже, використання методу

градацій показує, що на момент завершення лікування жодне значення рівня СМ у хворих основної групи не співпадає зі значеннями цього показника у групі зіставлення (табл. 4).

Таблиця 4

Градації концентрації СМ у хворих на НАСГ, сполучений з СОП, після завершення лікування (абс/%)

Градації рівня СМ (г/л)	Групи обстежених хворих	
	основна (n=65)	зіставлення (n=60)
0,41-0,45	3/4,6	0
0,46-0,5	11/16,8	0
0,51-0,55	35/53,8	0
0,56-0,6	8/12,3	0
0,61-0,65	4/6,2	0
0,66-0,7	2/3,1	0
0,71-0,75	1/1,5	0
0,76-0,8	1/1,5	0
0,81-0,85	0	2/3,3
0,86-0,9	0	5/8,3
0,91-0,95	0	11/18,3
0,96-1,0	0	20/33,4
1,01-1,05	0	9/15,0
1,06-1,1	0	5/8,3
1,11-1,15	0	3/5,0
1,16-1,2	0	2/3,3
1,21-1,25	0	2/3,3
1,26-1,3	0	1/1,8
Норма	$(0,51 \pm 0,03)$ г/л	

Це свідчить про суттєві розбіжності ($P < 0,01$) вказаного показника у хворих основної групи та групи зіставлення, які досягнуті в ході лікування. Отже, застосування комбінації галавіту та артіхолу зумовило суттєве зниження вмісту СМ у сироватці крові та ліквідацію СМІ, що свідчить про виражений детоксикаційний ефект цієї комбінації препаратів у хворих на НАСГ, сполучений з СОП. Таким чином, отримані результати дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим застосування комбінації імуноактивного препарату галавіту та гепатозахисного фітозасобу артіхолу в комплексі лікування хворих на НАСГ, коморбідний з СОП.

В клінічному плані вже протягом 3-х тижнів у більшості пацієнтів основної групи, що отримували дану комбінацію пре-

паратів, була досягнута стійка клініко-біохімічна ремісія НАСГ та у переважній більшості хворих зникли скарги з боку кістково-суглобового апарату. В групі зіставлення після проведення лікування також відмічалась позитивна динаміка, але у частини хворих зберігались скарги на біль у поперековій ділянці та суглобах, підвищена фізична стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, гіркота у роті.

Отримані результати показують, що включення комбінації галавіту та артіхолу до лікувальних заходів сприяє зворотному розвитку клінічної симптоматики як НАСГ, так і СОП, а також суттєвому зниженню вмісту СМ та ліквідації СМІ. Це дозволяє вважати клінічно доцільним та патогенетично обґрунтованим застосування даної комбінації в комплексній терапії хворих на НАСГ, сполучений з СОП.

Висновки

1. До початку проведення лікування у переважна більшість хворих на НАСГ, сполучений з СОП, скаржились на загальну м'язову слабкість, нездужання, підвищену фізичну стомлюваність. Одночасно обстежені пацієнтів відмічали біль у поперековому та крижовому відділі хребта, в ділянці кульшового суглобу, деяких хворих турбував також біль в інших суглобах та кістках, який нерідко посилювався під час фізичного навантаження, зміни погоди (метеозалежність). Часто у обстежених пацієнтів виявляли різного ступеня вираженості гепатомегалію, обкладеність язика, чутливість краю печінки при пальпації, іноді турбувала гіркота у роті, тяжкість в правому підребер'ї.

2. При біохімічному дослідженні до початку лікування у переважній більшості хворих на НАСГ, поєднаний з СОП, встановлено суттєве підвищення концентрації СМ в середньому в 4,3-4,4 рази, що свідчило про наявність у цих хворих вираженого клініко-біохімічного синдрому метаболічної інтоксикації.

3. Включення комбінації імуноактивного препарату галавіту та гепатопротектору рослинного походження артіхолу сприяло вираженій позитивній клінічній динаміці НАСГ, поєднаного з СОП, при цьому у переважній більшості пацієнтів основ-

ної групи протягом 3-х тижнів зникли скарги як з боку гепатобіліарної системи, так і кістково-суглобового апарату.

4. Під впливом лікування з застосуванням комбінації галавіту та артіхолу у обстежених пацієнтів спостерігалось суттєве зниження вмісту СМ, що свідчило про зменшення вираженості та навіть ліквідацію СМІ у хворих на НАСГ, поєднаний з СОП.

5. Отримані результати дозволяють вважати включення комбінації галавіту та артіхолу до лікувальних заходів у хворих на НАСГ, сполучений з СОП, патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним, і рекомендувати широке застосування цієї комбінації лікарських засобів в терапевтичній практиці.

Література

1. *Артіхол: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 16.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 758.*
2. *Бабак О.Я. Артишока екстракт-Здоровье (фармакологические свойства и клиническое применение) / О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Н.В. Харченко. - Харьков; Луганск: изд-во Элтон, 2006. - 102 с.*
3. *Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит / А.О. Буеверов // Врач. - 2006. - №7. - С. 33-37.*
4. *Галавіт. Клиническое использование и механизмы действия. - М.: Арт-лестница, 2003. - 109 с.*
5. *Галавіт: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 14.03.05 р. Наказом МОЗ України №106.*
6. *Гарник К.В. Динаміка показників ліпопероксидації у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом, які отримували комбінацію артіхолу та галавіту / К.В.Гарник // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2006. - Вип. 6 (75). - С.151-159.*

7. Гарник К.В. Активність ферментів антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом при застосуванні імуномодулятору галавіту та гепатозахисного препарату рослинного походження артіхолу / К.В. Гарник // Український медичний альманах. - Т. 11, № 5. - С. 46-49.

8. Гарник Т.П. Артишок полевой (*Synapsa scolymus* L.) как пищевое и лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатозащитных препаратов / Т.П. Гарник, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Проблемы экологич. та медич. генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків. - 2006. - Вип. 6 (75). - С. 17-36.

9. Громашевская Л.Л. "Средние молекулы" как один из показателей "метаболической интоксикации" в организме / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. - 1997. - № 1. - С. 11-16.

10. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. - 2006. - №1 (35). - С. 3 - 13.

11. Грицик А.Р. Пошук лікарських рослин, які застосовуються для лікування захворювань гепатобіліарної системи / А.Р. Грицик, Н.М. Гузьо, Н.М. Посацька // Фітотерапія. - 2007. - № 2. - С. 47 - 51.

12. Дряпкина О.М. Неалкогольный стеатогепатит. Рациональная гепатопротекция / О.М. Дряпкина // Мед. вестник. - 2006. - № 42. - С. 1-4.

13. Ильин В.Ф. Болезни печени. Рациональные методы лечения / В.Ф. Ильин // СПб.: Невский проспект; Вектор, 2007. - 128 с.

14. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клиническая медицина. - 2000. - № 1. - С. 56 - 58.

15. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Моррион, 2000. - 320 с.

16. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Моррион, 2002. - 160 с.

17. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Под.ред. Н.А.Коржа. - Харьков: Золотые страницы, 2002. - 648 с.

18. Способ определения "средних молекул" / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Курковский [и др.] // Лабораторное дело. - 1991. - № 10. - С. 13 - 18.

19. Фадеенко Г.Д. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - № 3 (23). - С.88-95.

20. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / E.M. Brunt // Sem. Liv. Dis. - 2001. - Vol. 21. - P. 3 - 16.

21. Sanchez A.J. Liver disease and osteoporosis / A.J. Sanchez, J. Aranda-Michel // Nutr. Clin. Pract. - 2006. - № 21 (3). - P. 273-278.

22. Van Daele P.L. Disorders of bone metabolism in gastrointestinal and hepatic diseases / P.L. Van Daele, H.A. Pols / Ned. Tijdschr. Geneesk. - 2000. - V. 144(10). - P. 462-467.

Резюме

Гарник К.В. Концентрація "середніх молекул" у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом, в динаміці лікування при застосуванні комбінації галавіту та артіхолу.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), поєднаний з системним остеопорозом (СОП), має місце підвищення концентрації "середніх молекул" (СМ) у крові в 4,3-4,4 рази, що свідчить про наявність синдрому метаболічної інтоксикації (СМІ). Включення комбінації галавіту і артіхолу в комплексну терапію НАСГ, поєднаного з СОП, сприяло вираженій позитивній клінічній динаміці та зниженню концентрації СМ у крові, що свідчило про ліквідацію СМІ.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, остеопороз, метаболічна інтоксикація, галавіт, артіхол, лікування.

Резюме

Гарник К.В. Концентрація "середніх молекул" у больных неалкогольним стеатогепатитом, поєднаним з остеопорозом, в динаміці лікування при використанні комбінації галавіта і артихола.

У больных з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), поєднаним з системним остеопорозом (СОП), спостерігалося підвищення концентрації "середніх молекул" (СМ) в крові в 4,3-4,4 рази, що свідчить про наявність синдрому метаболічної інтоксикації (СМІ). Включення комбінації галавіта і артихола в комплексну терапію НАСГ, поєднаного з СОП, сприяло вираженій позитивній клінічній динаміці і зниженню концентрації СМ в крові, що свідчувало про ліквідацію СМІ.

Ключевые слова: неалкогольний стеатогепатит, остеопороз, метаболічна інтоксикація, галавіт, артихол, лікування.

Summary

Garnik K.V. The concentrations of middle molecules at the patients with nonalcoholic steatohepatitis with the osteoporosis at dynamics at using of galavit and artihol.

At the patients nonalcoholic steatohepatitis with the osteoporosis the increase of concentrations of middle molecules (MM) in a blood in 4,3-4,4 times. That testifies to the presence of syndrome of metabolic intoxication (SMI). Inclusion of the combination of galavit and artihol in complex therapy promoted the expressed positive clinical dynamics and decline of concentration of MM in a blood, that testified to liquidation of SMI.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, osteoporosis, syndrome of metabolic intoxication, galavit, artihol, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г.Бурмак

УДК 615.099:616.514-036.11-08

**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СИНДРОМУ
"МЕТАБОЛІЧНОЇ" ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ В
ЛІКУВАННІ ГОСТРОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ
КРОПИВНИЦІ**

В.В.Довгий

Луганський державний медичний університет

Вступ

Проблема побічної дії медикаментозних засобів набула медико-соціального значення в зв'язку зі зростаючим потоком нових препаратів і збільшенням кількості ускладнень у процесі лікування [1, 4, 5, 6]. Доведено, що розвиток сенсibiliзації до препаратів відбувається на тлі дистресу (перенапруги адаптації) та супроводжується активацією перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Залишок продуктів ПОЛ ушкоджує клітинні мембрани, що індукуює подальше вільнорадикальне окислення. Потік низькомолекулярних алергенів (гаптенів) зустрічає в організмі захисні бар'єри. Інтенсифікація процесів ПОЛ викликає зрив авторегуляції. При цьому утворюється надлишок токсичних продуктів деградації мембранних ліпідів, які посилюють ПОЛ та викликають утворення простагландинів, лейкотрієнів, що приводить до зміни судинної реактивності, а саме порушує проникливість судинної стінки, підвищує агрегаційні здібності тромбоцитів [7, 11]. Особливе значення в патогенезі алергічних уражень шкіри належить розвитку ендогенної інтоксикації, який пов'язаний з накопиченням у крові різноманітних токсичних речовин та поперед всього так званих "середніх молекул" (СМ) [11]. Водночас рівень ендогенних антиоксидантів при цьому суттєво знижується [12].

СМІ - патологічний стан, який пов'язаний з накопиченням в організмі продуктів перекрученого (патологічного) метаболізму, порушенням обмінних процесів в організмі, інтенсивним розпадом білків, активацією процесів пероксидації ліпідів на